

Ac. Fr. PCT 5/1991
3/5

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑥

⑫ 公開特許公報(A)

平3-191963

⑤ Int. Cl.³
A 61 L 27/00

識別記号
J

庁内整理番号
6971-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)8月21日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 リン酸カルシウム質多孔体骨補填材

⑮ 特 願 平1-331223

⑯ 出 願 平1(1989)12月22日

⑰ 発 明 者 百 富 武 埼玉県秩父郡横瀬町大字横瀬2270番地 三菱鉱業セメント株式会社セラミックス研究所内
⑰ 発 明 者 大 久 保 義 幸 埼玉県秩父郡横瀬町大字横瀬2270番地 三菱鉱業セメント株式会社セラミックス研究所内
⑰ 発 明 者 竹 内 啓 泰 埼玉県秩父郡横瀬町大字横瀬2270番地 三菱鉱業セメント株式会社セラミックス研究所内
⑰ 出 願 人 三菱鉱業セメント株式会社 東京都千代田区丸の内1丁目5番1号
⑰ 代 理 人 弁理士 酒 井 一 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

リン酸カルシウム質多孔体骨補填材

2. 特許請求の範囲

骨芽細胞が多孔体中心部まで侵入し得る連通した空孔チャンネルを有する三次元網目構造のリン酸カルシウム質多孔体であって、該多孔体骨格に、孔径0.5 μ m以下の細孔を有し、且つ該細孔の気孔率が、前記空孔チャンネル及び細孔の気孔全体に対して、5～50%であるリン酸カルシウム質多孔体骨補填材。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、新生骨の形成を促進し、生体親和性に優れ、且つ高強度を有するリン酸カルシウム質多孔体骨補填材に関する。

<従来の技術>

従来骨欠損部及び骨空隙部等に充てんし、新生骨を形成するための三次元網目構造を有する多孔体は種々開発がなされており、例えば特開昭56

-166843号公報には、新生骨が生成しやすい凹凸部を有する空孔チャンネルを備えた三次元網目構造の骨欠損部及び骨空隙部充てん材が提供されている。またリン酸カルシウム原料スラリーに、過酸化水素等の発泡剤を添加して発泡させる発泡法多孔質骨補填材等も知られている。

しかしながら、前記骨欠損部及び骨空隙部充てん材は、均一な気孔径を有するものの強度が十分でなく、また前記発泡法多孔質骨補填材では、気孔が不連続であり、且つ気孔に方向性があるため骨芽細胞が侵入しにくいという欠点がある。

<発明が解決しようとする課題>

従って本発明の目的は、生体親和性に優れ、新生骨の形成を促進し得る高強度なリン酸カルシウム質多孔体骨補填材を提供することにある。

<課題を解決するための手段>

本発明によれば、骨芽細胞が多孔体中心部まで侵入し得る連通した空孔チャンネルを有する三次元網目構造のリン酸カルシウム質多孔体であって、該多孔体骨格に、孔径0.5 μ m以下の細孔を有

し、且つ該細孔の気孔率が、前記空孔チャンネル及び細孔の気孔全体に対して、5～50%であるリン酸カルシウム質多孔体骨補填材が提供される。

以下本発明を更に詳細に説明する。

本発明のリン酸カルシウム質多孔体骨補填材は、連通した空孔チャンネルを有し、且つ特定の気孔率を有する孔径0.5μm以下の細孔が、多孔体骨格に形成されることを特徴とする。

本発明において、多孔体を形成するリン酸カルシウム化合物としては、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 若しくは CaHPO_4 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 、 $\text{Ca}_3\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 等を挙げることができ、単独若しくは2種以上の混合物として用いることができる。これらの化合物のうち、リン酸三カルシウム $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ 、ヒドロキシアパタイト $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ 、リン酸四カルシウム $[\text{Ca}_3\text{O}(\text{PO}_4)_2]$ を用いた場合に特に新生骨の生成が早く、好ましい化合物であるとい

える。最も好ましい化合物はこれらの中でも特に新生骨の生成が早いヒドロキシアパタイトであり、中でも500℃以上、特に好ましくは700～1250℃で熱処理して得たヒドロキシアパタイトが特に新生骨の生成が早く好ましい。熱処理の上限温度については特に限定されるものではないが、ヒドロキシアパタイトが分解を開始するので、分解温度以下とすべきである。また本発明にて使用し得るリン酸カルシウム化合物は公知の製造方法により、人工的に合成されたものであっても又、骨などから得られる天然のものをを用いてもよい。

本発明では前記リン酸カルシウム化合物を多孔体として用い、多孔体骨格に孔径0.5μm以下の細孔を設ける。ここで第1図に示す本発明のリン酸カルシウム質多孔体骨補填材1部拡大断面図により空孔チャンネルと細孔との関係を説明する。第1図において、1はリン酸カルシウム化合物の焼結体であって、多孔体骨格を示し、2は多孔体内において、連通する空孔チャンネルを示す。前記多孔体骨格1には、孔径0.5μm以下の細孔

3が設けられており、前記空孔チャンネル2に侵入する骨芽細胞が細孔3にも侵入し、従来になく優れた生体親和性及び早い新生骨の形成を期待することができる。尚第1図に表わされるリン酸カルシウム質多孔体骨補填材1部拡大断面図は、説明のために平面的に示されているが、実際には三次元網目構造を有する多孔体である。前記細孔の孔径が0.5μmを超える場合には、細胞の増殖性が低下するので好ましくない。また前記細孔の気孔率は、空孔チャンネル及び細孔の気孔全体に対して5～50%の範囲である。前記細孔の気孔率が5%未満の場合には、細胞の初期付着性が悪くなり、また50%を超える場合には、多孔体強度が低下し、実用性に問題が生じるので前記範囲とする必要がある。また空孔チャンネル及び細孔の合計気孔率は、40～97%であるのが好ましい。前記空孔チャンネルは、骨芽細胞が多孔体中心部まで侵入し得るように連通しておれば、特に限定されるものではないが、骨芽細胞の侵入を更にスムーズにするために好ましくは孔径50μm

以上であるのが望ましい。

本発明のリン酸カルシウム質多孔体骨補填材は、前記連通した空孔チャンネルを有し、且つ特定の細孔を有するので、ほぼ均等な三次元方向からの強度を備え、好ましくは前記三次元方向からの強度が夫々50kg/cm²以上である多孔体骨補填材であるのが望ましい。

本発明のリン酸カルシウム質多孔体骨補填材を調製するには、例えば前記リン酸カルシウム化合物をスラリーとし、該スラリーに、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、デンプン、ショ糖等の可燃性有機物とリン酸カルシウム系微粉末とを添加して混合した後、過酸化水素、尿素、ドライアイス、硝酸アンモニウム等の発泡剤を加えて、発泡リン酸カルシウム質スラリーを製造する。次いで該発泡リン酸カルシウム質スラリーを、空孔チャンネルが連続しており、三次元網目構造を有するウレタンフォーム等の多孔体有機質樹脂に注入又は含浸させた後、乾燥し、該多孔体有機質樹脂を除去するために加熱する方法等により得ること

ができる。前記方法において、発泡リン酸カルシウム質スラリーの平均粒径は好ましくは0.1~20 μm であり、リン酸カルシウム系微粉末の粒径は0.1~30 μm であるのが好ましい。また該スラリーに添加するリン酸カルシウム系微粉末及び可燃性有機物の配合割合は、発泡リン酸カルシウム質スラリー全体に対して、夫々0.1~50重量%であるのが好ましく、また発泡剤を1.0~20重量%添加するのが好ましい。この際発泡リン酸カルシウム質スラリー全体は、100重量%となるように調整する。更に前記乾燥及び加熱は、各成分の種類により異なるが、乾燥する場合30~110 $^{\circ}\text{C}$ にて、12~160時間行うのが好ましく、また加熱は500~1250 $^{\circ}\text{C}$ にて行うのが望ましい。この際乾燥及び加熱は、数回に分割して行うこともできる。前記方法において、加熱工程を行うことにより、多孔質有機質樹脂が焼失して、空孔チャンネルが連続気孔となり、しかも加熱の際に発泡剤により発生する気孔が、スラリー内に拘束されるので、均一な細孔を多孔

ウム質スラリーを調製した。次いで得られたスラリーをウレタンフォームに注入し、乾燥機により110 $^{\circ}\text{C}$ 24時間の条件で発泡、乾燥を行った。次に得られた乾燥物を、商品名「ボックス炉」(光洋リンドバーク(株)製)の電気炉内に移し、室温~500 $^{\circ}\text{C}$ まで1 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で昇温し、続いて500~900 $^{\circ}\text{C}$ まで2 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で昇温した。その後900 $^{\circ}\text{C}$ で3時間保持した後、5 $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で室温まで降温し、多孔体骨補填材を得た。得られた多孔体骨補填材中の多孔体骨格に存在する孔径0.5 μm 以下の細孔の気孔率をポロシメータ(島津製作所株式会社製)により測定したところ34.4%であった。また全気孔(平均径100 μm の連続する空孔チャンネルと細孔との合計)の気孔率は55%であった。更に得られた多孔体骨補填材を10 \times 10 \times 10 mm に切り出し、上部、下部及び横部の3方向から力を加えた際の圧縮強度を測定したところ、上部162.2 kg/cm^2 、下部170.0 kg/cm^2 、横部157.7 kg/cm^2 であった。

質骨格に形成することができる。

<発明の効果>

本発明のリン酸カルシウム質多孔体骨補填材は、骨芽細胞が多孔体中心部にまで侵入し得る連通した空孔チャンネル及び多孔体骨格に特定な細孔を設けているので、生体親和性に優れており、新骨の形成を速やかに行うことができる。また、三次元方向からの機械的強度もほぼ均等に優れているので、今後従来の多孔体骨補填材に代っての使用が期待される。

<実施例>

以下本発明を実施例及び比較例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

平均粒径2 μm のヒドロキシアパタイトスラリー450 g に、粒径1~20 μm のヒドロキシアパタイト微粉末150 g 及びポリビニルアルコール粉末20 g を添加して混合した後、30重量%過酸化水素水24 cc を加えて発泡リン酸カルシ

実施例2

孔径0.5 μm の細孔が全気孔に対して、5%、35%及び50%となるように調製した以外は、実施例1と同様に多孔体骨補填材を製造した。次いで得られた多孔体骨補填材を夫々0.5~10 mm に粉砕し、1.4 $\phi\text{cm}\times$ 2.3 Lcm のカラム(Pharmacia 株式会社製)に充填した後、該カラムに3T3-E1細胞10 $^6/\text{cc}$ を3 cc 流し、通過した溶液中の細胞の残存率を測定した。その結果を表1に示す。

比較例1

孔径0.5 μm の細孔が全気孔に対して、1%、70%となるように調製した以外は、実施例2と同様に多孔体骨補填材を夫々製造し、試験を行った。その結果を表1に示す。

(以下余白)

表 1

実施例2 比較例1	孔径0.5 μ mの気孔率		細胞残存率
	5%	11%	
	35%	53%	
	50%	10%	
	1%	42%	
	70%	38%	

表1より、孔径0.5 μ mの細孔の全気孔に対する気孔率が5～50%の範囲では、細胞の付着性が良好であることが判った。

実施例3

実施例1で製造した多孔体骨補填材を5×5×5mmに切断し、ビーグル犬の腰骨に埋入した。4週間後、多孔体骨補填材を取り出し、切断して、切断面の新生骨量を観察したところ、良好に新生骨が形成されていることが判った。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明のリン酸カルシウム質多孔体骨補填材の1部拡大断面図である。

1・・・多孔体骨格、2・・・空孔チャンネル、3・・・細孔。

第 1 図

